

10/594994

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/006111

International filing date: 30 March 2005 (30.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-103273  
Filing date: 31 March 2004 (31.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 20 May 2005 (20.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 3 1 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 1 0 3 2 7 3

パリ条約による外国への出願  
に用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
番号

The country code and number  
of your priority application,  
to be used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

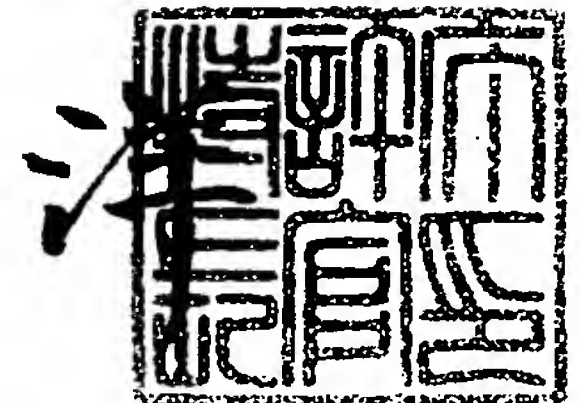
J P 2 0 0 4 - 1 0 3 2 7 3

出 願 人  
Applicant(s): 全 薬 工 業 株 式 会 社

2 0 0 5 年 4 月 2 7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



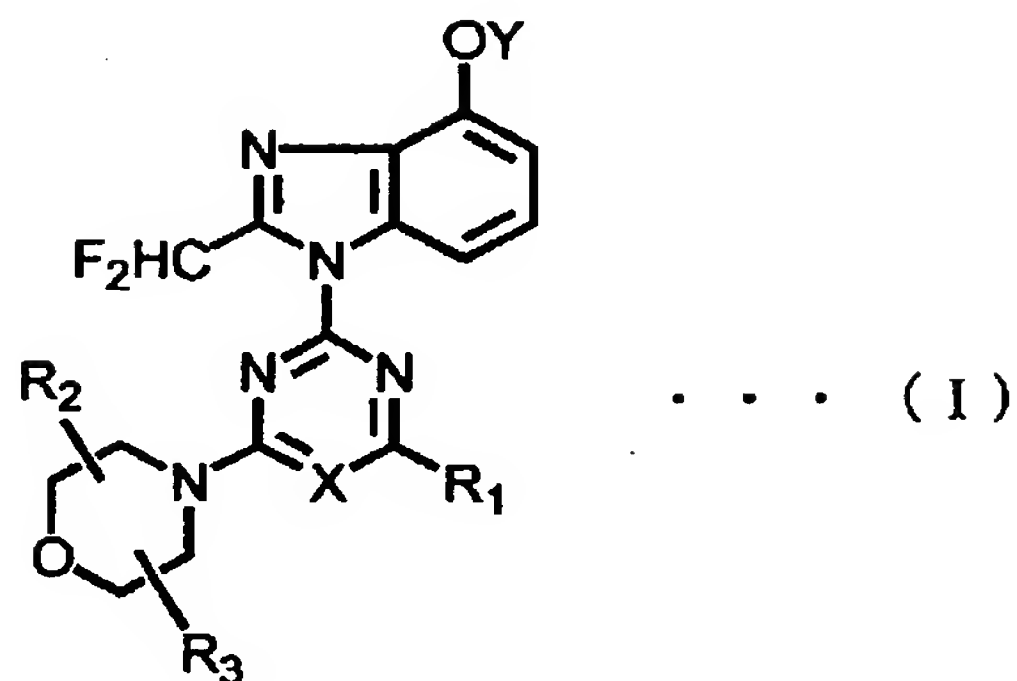
【書類名】	特許願
【整理番号】	ZEN16331P
【提出日】	平成16年 3月31日
【あて先】	特許庁長官 殿
【国際特許分類】	A61K 31/33
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都練馬区大泉町2丁目33番7号 全薬工業株式会社 研究所内
【氏名】	川島 誠一郎
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都練馬区大泉町2丁目33番7号 全薬工業株式会社 研究所内
【氏名】	松野 俊行
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都練馬区大泉町2丁目33番7号 全薬工業株式会社 研究所内
【氏名】	矢口 信一
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都練馬区大泉町2丁目33番7号 全薬工業株式会社 研究所内
【氏名】	土田 良雄
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都練馬区大泉町2丁目33番7号 全薬工業株式会社 研究所内
【氏名】	斉藤 賢一
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都練馬区大泉町2丁目33番7号 全薬工業株式会社 研究所内
【氏名】	渡辺 哲夫
【特許出願人】	
【識別番号】	591163694
【氏名又は名称】	全薬工業株式会社
【代理人】	
【識別番号】	100062236
【弁理士】	
【氏名又は名称】	山田 恒光
【電話番号】	03-3256-5981
【選任した代理人】	
【識別番号】	100083057
【弁理士】	
【氏名又は名称】	大塚 誠一
【電話番号】	03-3256-5981
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	006150
【納付金額】	21,000円
【提出物件の目録】	
【物件名】	特許請求の範囲 1
【物件名】	明細書 1
【物件名】	要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



【式中、Xは窒素原子又はCH、YはC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキル、R<sub>1</sub>はモルホリノ基（1～4個のC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルで置換されていてもよい）、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は水素原子又はC<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>アルキルを表す。】で示される複素環式化合物。

【請求項 2】

XがCH、Yがメチル、R<sub>1</sub>がモルホリノ、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>がいずれもメチルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

一般式 (I) の化合物が2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,6-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

一般式 (I) の化合物が2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 1～4 記載の少なくとも 1 つの化合物を有効成分とする抗腫瘍剤。

【請求項 6】

薬学的に許容しうる希釈剤又は担体と共に、抗腫瘍活性成分として請求項 1～4 記載の少なくとも 1 つの化合物を含有する医薬組成物。

【書類名】 明細書

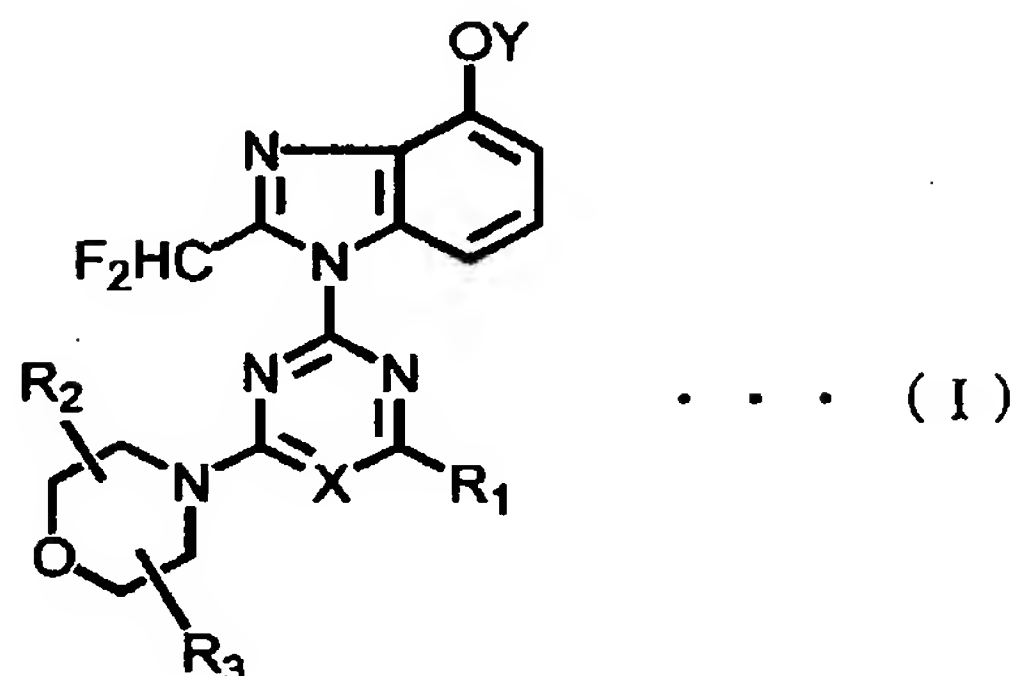
【発明の名称】 複素環式化合物及びそれを有効成分とする抗腫瘍剤

【技術分野】

【0001】

本発明は一般式（I）

【化1】



【式中、Xは窒素原子又はCH、YはC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、R<sub>1</sub>はモルホリノ基（1～4個のC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキルで置換されていてもよい）、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は水素原子又はC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキルを表す。】で示される複素環式化合物並びにその複素環式化合物を有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

【背景技術】

【0002】

s-トリアジン [1,3,5-トリアジン] 誘導体、ピリミジン誘導体は、従来、合成樹脂、合成繊維、染料又は農薬の各分野で研究され、数多くの化合物が合成されている。又、医薬の分野では抗腫瘍、抗炎症、鎮痛、鎮痙等の各領域で研究され、特に抗腫瘍剤トリエチレンメラミン (Triethylenemelamine:TEM) のアナログとして開発されたヘキサメチルメラミン (Hexamethylmelamine:HMM) が良く知られている（例えば、非特許文献1参照）。

【0003】

TEMはアルキル化剤として公知であり、殺細胞作用に基づく抗腫瘍作用を持つs-トリアジン誘導体である。又、HMMは既に欧州において卵巣癌、肺小細胞癌に対する適応を持つ薬剤として市販されており、その固形癌に対する作用が注目されている。

【0004】

更に、s-トリアジン誘導体の中には、殺細胞作用と選択的アロマターズ阻害作用を併せ持つイミダゾール-s-トリアジン誘導体があり、エストロジェン依存性疾患（子宮内膜症、多嚢胞性卵巣症、良性乳房症、子宮内膜癌、乳癌等）の治療剤として提案されている（例えば、特許文献1参照）。

【0005】

又、本発明者らはHMMの抗腫瘍作用の増強とイミダゾール-s-トリアジン誘導体のアロマターズ阻害作用の減少をめざして研究を進めた結果、イミダゾール環をベンズイミダゾール環に置き換えたs-トリアジン及びピリミジン誘導体を見出した（例えば、特許文献2及び3参照）。

【0006】

そして、これらの化合物の抗腫瘍活性を更に強力なものとするために研究を進めた結果、ベンズイミダゾール環2位に特定の置換基を有するs-トリアジン及びピリミジン誘導体を見出した（例えば、特許文献4参照）

【非特許文献1】 B. L. Johnson et al. Cancer, 42: 2157-2161 (1978)

【特許文献1】 PCT国際公開公報W093/17009

【特許文献2】 PCT国際公開公報W099/05138

【特許文献3】PCT国際公開公報W000/43385

【特許文献4】PCT国際公開公報W002/088112

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかしながら、非特許文献1においては、HMMの固形癌に対する抗腫瘍スペクトルや抗腫瘍活性の強さについてはまだ改善の余地が残されている。又、特許文献1のイミダゾリル-s-トリアジン誘導体については、殺細胞作用に比べてアロマテース阻害作用が相当強く、エストロジェン依存性疾患以外の癌患者に応用した場合、エストロジェンの欠乏による月経異常等の副作用発現につながることも考えられその応用範囲が限定されることから、アロマテース阻害作用を持たずに固形癌に対して有効な薬剤の開発が望まれていた。

【0008】

特許文献2及び3に示される化合物においては、イミダゾール環をベンズイミダゾール環に置き換えることでアロマテース阻害作用が減弱されたものの、その抗腫瘍活性面では改良の余地を残した。更に特許文献4に示される化合物においては、ベンズイミダゾール環の2位に特定の置換基を有することでin vitroの抗腫瘍活性面では優れていたものの、ベンズイミダゾール環に更に水酸基を有する化合物は血中動態が悪く、経口投与では満足する抗腫瘍効果が得られなかった。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、更に研究を進めた結果、ベンズイミダゾール環4位にC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基を有する一般式(I)の複素環式化合物に著しい血中動態の改善及び抗腫瘍活性面での優れた効果を見出し本発明を完成した。

【0010】

本発明の複素環式化合物は前記一般式(I)で示されるが、この式中の各記号の定義に使用する語句の意味と例を以下に説明する。

【0011】

「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>」とは限定がなければ炭素数1~6個を有する基を意味する。

【0012】

「C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル」としてはメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等の直鎖又は分枝鎖状のアルキル基が挙げられる。

【0013】

本発明の化合物としては、例えば、以下の化合物を挙げることができるが、本発明はこれらの化合物に限定されるものではない。

【0014】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(3,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン

【0015】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,6-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン

【0016】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2,6-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン

【0017】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2,5,5-テトラメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン

【0018】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン

【0019】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-エトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノ-1,3,5-トリアジン

【0020】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン

【0021】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ビス(2,2-ジメチルモルホリノ)ピリミジン

【0022】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,6-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン

【0023】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2,6-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン

【0024】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ビス(cis-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリミジン

【0025】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノピリミジン

【0026】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン

【0027】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2,5,5-テトラメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン

【0028】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-エトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノピリミジン

【0029】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-エトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン

【0030】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-エトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン

【0031】

本発明の化合物としては、一般式(I)のベンズイミダゾール環4位にメトキシ基が置換した化合物が特に好ましい。

【0032】

また、本発明の化合物は、その構造中に不斉炭素原子を有する場合、不斉炭素原子由来の異性体及びそれらの混合物が存在するが、それらはいずれも本発明の化合物に含まれる。

【0033】

〔製造工程〕

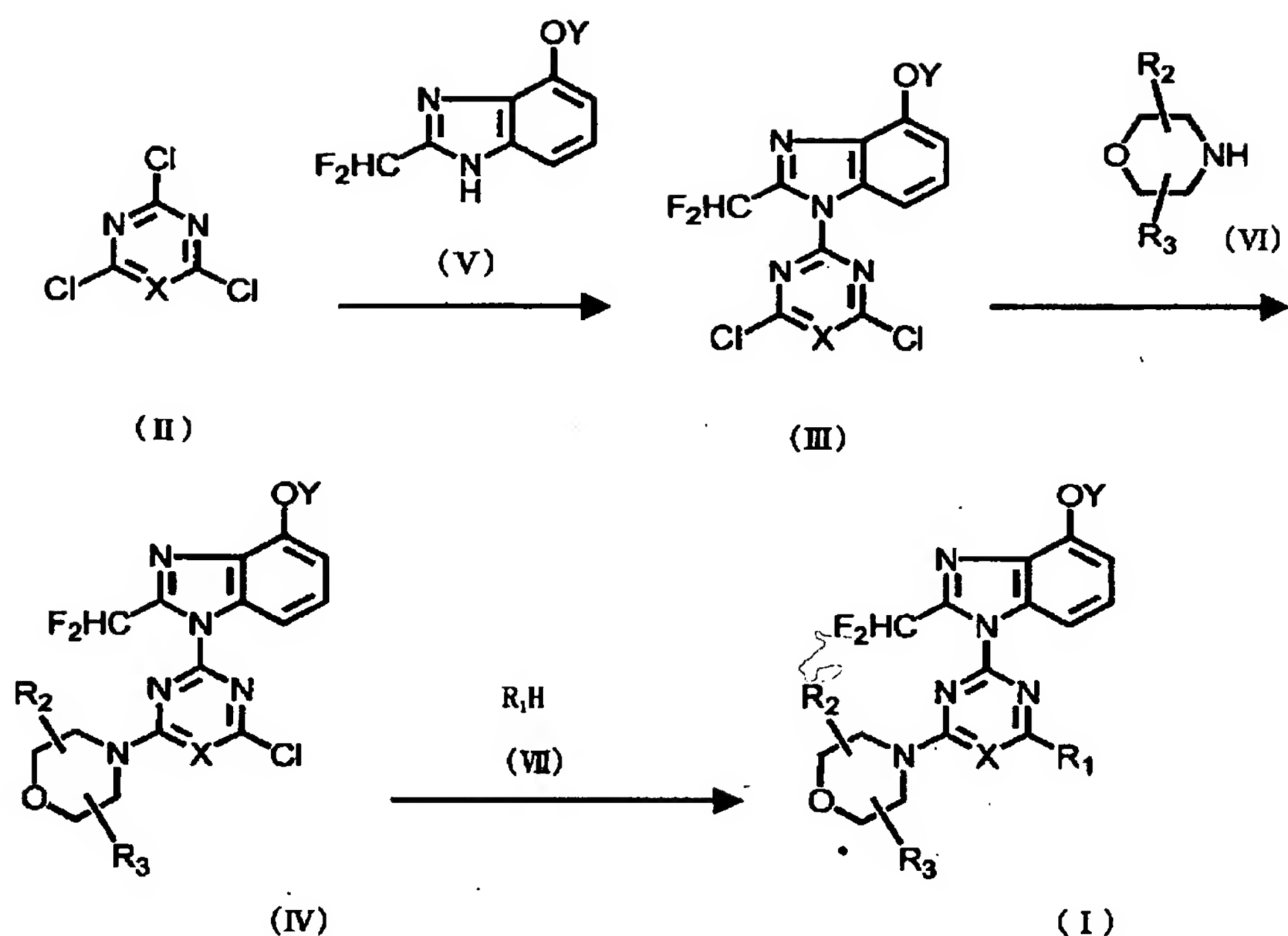
一般式(I)で表される本発明の化合物は、下記反応式に示されるように塩化シアヌル又は2,4,6-トリクロロピリミジン(化合物II)を出発原料としてベンズイミダゾール化合物(化合物V)、モルホリン化合物(化合物VI)及びR<sub>1</sub>H(化合物VII)を順次反応させることにより製造することができる。

【0034】



〔反応式〕

【化2】



(式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $X$ 、 $Y$ は前記定義に同じ)

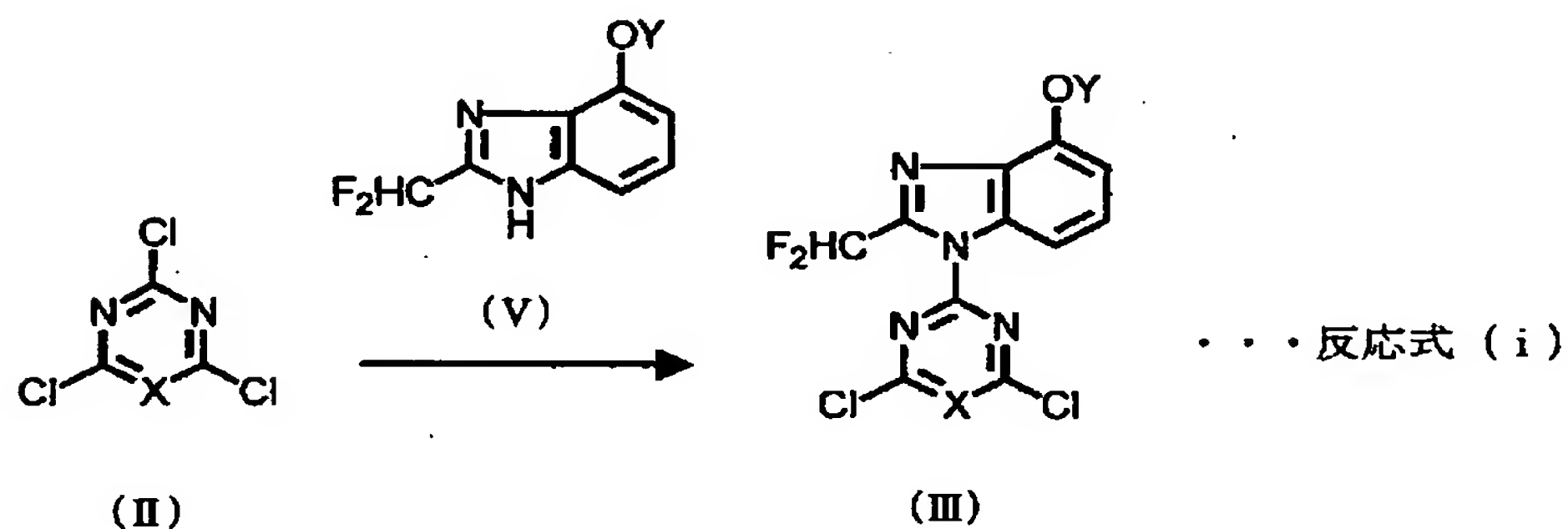
【0035】

以下に各々の製造工程を説明する。

【0036】

1) 中間体IIIの製造工程(i)

【化3】



(式中、 $X$ 、 $Y$ は前記定義に同じ)

【0037】

溶媒中、塩化水素捕捉剤の存在下で、塩化シアヌル又は2,4,6-トリクロロピリミジン(化合物II)とベンズイミダゾール化合物(化合物V)を反応させることにより中間体IIIが得られる。

【0038】

この反応で用いる塩化水素捕捉剤としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン又はピリジン等が挙げられ、溶媒としてはアセトン、トルエン、ヘキサン、キシレン、ジオキサン、テトラヒドロフラン又



はジクロロエタン、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等が挙げられる。

【0039】

この反応においては、化合物III 1モルに対して0.5~1.2モルの化合物Vを0.5~2モルの塩化水素捕捉剤の存在下で-15℃~-5℃の温度で0.5~2時間、更に室温で2~50時間反応させる。

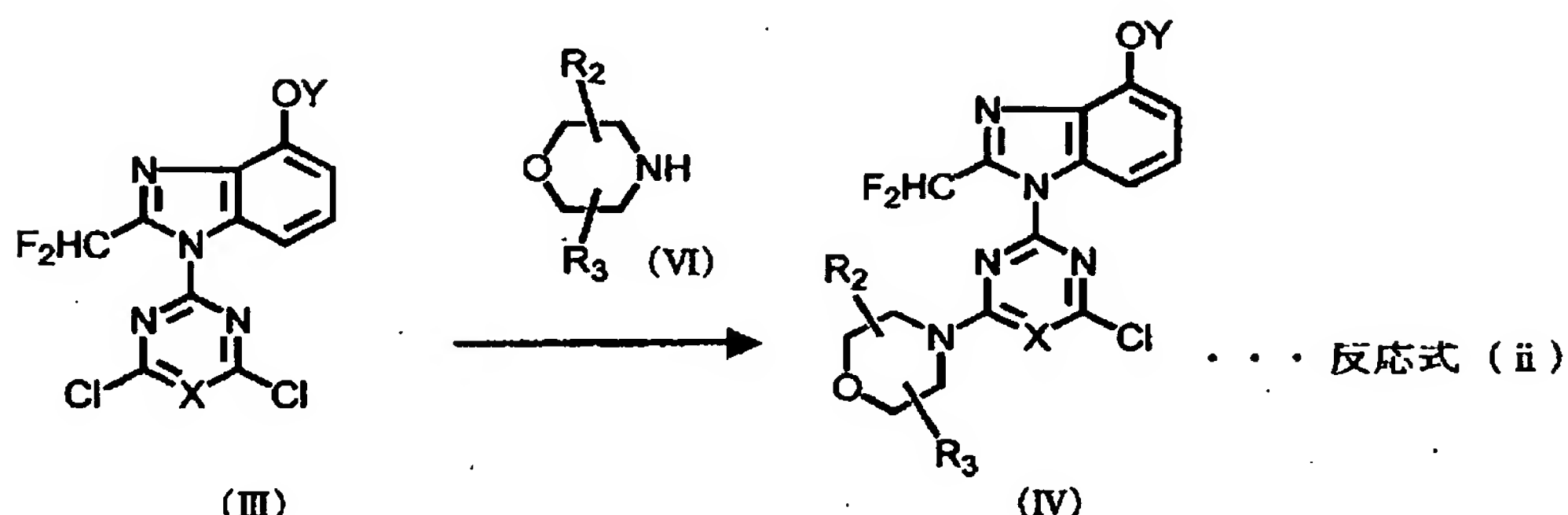
【0040】

なお、化合物Vを塩化水素捕捉剤として用いることもできる。

【0041】

2) 中間体IVの製造工程(ii)

【化4】



(式中、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、X、Yは前記定義に同じ)

【0042】

溶媒中、塩化水素捕捉剤の存在下で、前記製造工程(i)で得られた中間体IIIとモルホリン化合物(化合物VI)を反応させることにより中間体IVが得られる。この反応で用いる塩化水素捕捉剤としては、前記製造工程(i)の塩化水素捕捉剤と同じものが挙げられ、溶媒としてはDMF、アセトン、トルエン、キシレン、ジクロロエタン、ジクロロメタン等が挙げられる。

【0043】

この反応においては、中間体III 1モルに対して1~10モルの化合物VIを1~10モルの塩化水素捕捉剤の存在下で-5℃~0℃の温度で0.5~20時間、又は室温~還流温度で0.5~5時間反応させる。

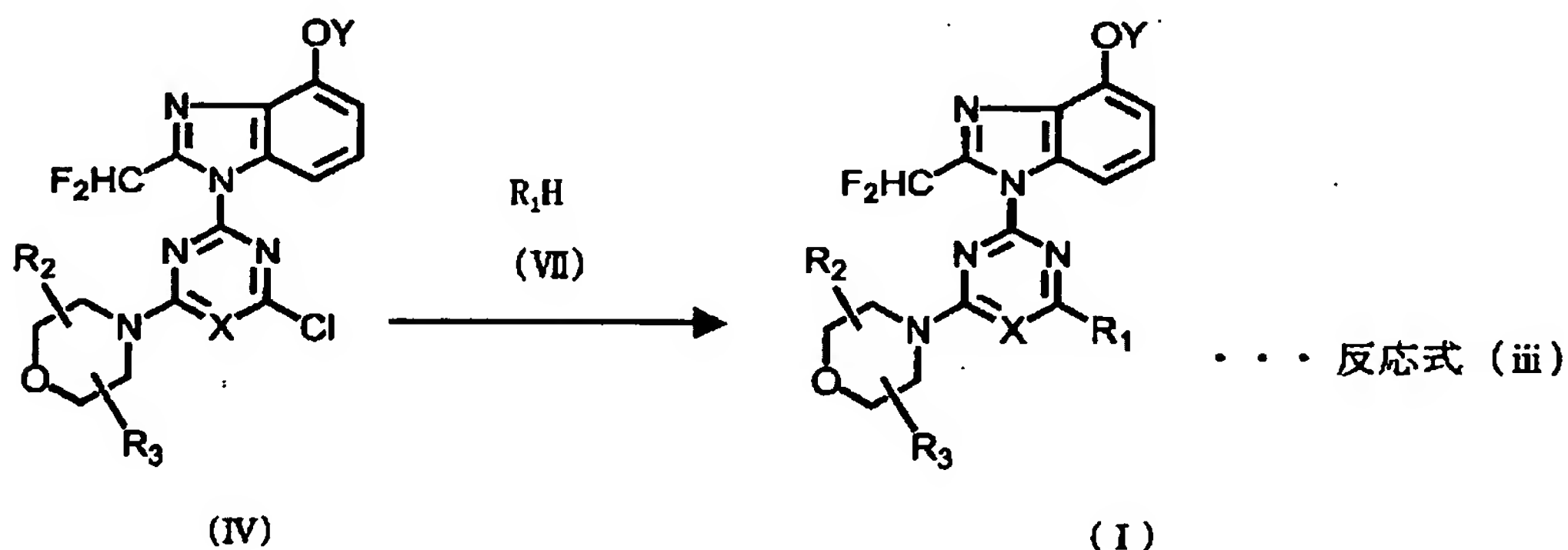
【0044】

なお、化合物VIを塩化水素捕捉剤として用いることもできる。

【0045】

3) 化合物(I)の製造工程(iii)

【化5】



(式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、X、Yは前記定義に同じ)

【0046】

溶媒中、前記製造工程(ii)で得られた中間体IVに塩化水素捕捉剤の存在下、 $R_1H$ (化合物VII)を反応させることにより、本発明の化合物(I)が得られる。

【0047】

この反応で用いる塩化水素捕捉剤としては、前記製造工程(i)の塩化水素捕捉剤と同じものが挙げられ、溶媒としてはDMF、ジメチルスルホキシド(DMSO)、キシレン、ジクロロエタン等が挙げられる。なお、化合物VIIを溶媒として用いることもできる。

【0048】

この反応においては、中間体IV 1モルに対して1~10モルの $R_1H$ (化合物VII)を室温~140℃で0.1~16時間反応させる。なお、塩化水素捕捉剤の存在下で反応させる場合は、中間体IV 1モルに対して1~10モルの塩化水素捕捉剤を用いる。なお、化合物VIIを塩化水素捕捉剤として用いることもできる。

【0049】

ただし、化合物(I)の製造に当たって化合物VIと化合物VIIが同一の場合は、製造工程(i)、(iii)を一段階で行い化合物(I)を得ることができる。その場合は、化合物III 1モルに対して2~10モルの化合物VI又はVIIを用いて-10℃~5℃で0.1~5時間反応させ、さらに室温~120℃で3~50時間反応させる以外は前記製造工程(ii)の反応条件に従う。

【0050】

又、製造工程(i)、(ii)、(iii)において用いられる化合物V、VI又はVIIの反応性が低い場合は、水素化ナトリウムで処理した後に各工程の反応を進めることが好ましい。水素化ナトリウムを使用する場合は、各工程の出発物質(化合物II、III又はIV) 1モルに対して1.0~1.2モルの水素化ナトリウムを用いる。

【0051】

又、前記製造工程(i)、(ii)、(iii)は、順序が入れ替わることも可能であり、その際の反応条件の変更は当業者にとって自明な範囲で行うことができる。

【0052】

なお、上記各工程で得られる生成物は必要に応じて通常の方法、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー等で分離精製することができる。

【0053】

次に、一般式(I)で表される本発明の化合物の薬物動態と抗腫瘍効果を説明する。なお、試験1及び2における被験化合物番号は後記実施例の化合物番号に対応する。

【0054】

又、比較化合物としては、前記特許文献4の特許請求の範囲に含まれ、本発明の化合物に最も近似するベンズイミダゾール環4位に水酸基を有する以下の化合物を用いた。

【0055】

化合物A：2-(2-ジフルオロメチル-4-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,6-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン

化合物B：2-(2-ジフルオロメチル-4-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン

化合物C：2-(2-ジフルオロメチル-4-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン

化合物D：2-(2-ジフルオロメチル-4-ヒドロキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2,6-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン

【0056】

試験1(薬物動態試験)

6週齢のBDF1系雄性マウスを用いて薬物動態試験を行った。被検化合物は、薬物重量の2.5倍量のヒドロキシプロピルセルロース(低分子量)[HPC(L)]と共にジクロロメタンに溶解した後に減圧乾固し、薬物濃度として20mg/mLとなるように蒸留水に懸濁した。16時間絶食したマウスに200mg/kgの投与量で被検化合物を強制経口投与した。投与後1, 2, 4, 8, 24時間後に、それぞれ2匹のマウスの眼窩より採血して血清を得た。得られた血清100 $\mu$

しに内部標準物質及び蒸留水1mLを加えてジエチルエーテルで抽出し、溶媒を減圧留去した後に溶離液で溶解してHPLC測定試料とした。HPLCは逆相系カラムを用い、溶離液はアセトニトリル-リン酸緩衝液(pH2.5)系を用いた。標準品から得られた回帰直線( $Y = aX + b$ )を用いて、試料血清中の薬物濃度を算出した。算出した血清中薬物濃度から、WinNonlin (Pharsight社製 ver. 4.01)を用いて曲線下面積( $AUC_{1h-24h}$ )を算出し、その結果を下記表1に示す。

【0057】

〔表1〕

被験化合物	$AUC_{1h-24h}$ ( $\mu g \cdot h/ml$ )	被験化合物	$AUC_{1h-24h}$ ( $\mu g \cdot h/ml$ )
化合物1	332	化合物A	17
化合物2	146	化合物B	5
化合物3	87	化合物C	17
化合物4	138	化合物D	68
化合物9	88		

【0058】

上記試験結果から、ベンズイミダゾール環の4位にメトキシ基やエトキシ基を有する本発明の化合物は、ベンズイミダゾール環の4位に水酸基を有する公知の比較化合物A、B、C及びDに比べ、明らかに優れた血中動態を示すことが判明した。 $AUC_{1h-24h}$ の大幅な増加は、本発明の化合物が比較化合物に比べて、最高血中濃度( $C_{max}$ )の増加、更には血中半減期( $T_{1/2}$ )の延長等のプロフィールに大きな違いがあることに起因している。

【0059】

試験2 (in vivo抗腫瘍試験)

ミュータント系BALB/cヌードマウスを用いて継代したヒト結腸癌WiDrの2mm角切片を腫瘍移植片としてミュータント系BALB/cヌードマウスの左胸部皮下に移植し、腫瘍が指数増殖期に達した時点で一群5匹に群分けし、実験に用いた。被検化合物とHPC(L)が1:2.5の比率となるようジクロロメタンに溶解したのち減圧乾固し、蒸留水に懸濁して、それぞれ被検化合物100mg/kgの投与量で1日1回、週6回2週間経口投与した。経日的に腫瘍の長径及び短径を計測し、腫瘍体積を算出した。各計測日の腫瘍体積を検体投与開始日の腫瘍体積で除して相対腫瘍増殖率を算出し、検体投与群の相対腫瘍増殖率(T)及び対照群の相対腫瘍増殖率(C)からT/C(%)を算出した。最終日のT/C(%)が50%以下でかつMann-WhitneyのU検定で片側1%の危険率で有意差がある場合を有効(+)と判定した。

【0060】

本発明の化合物の代表例の結果を下記表2に示す。

【0061】

〔表2〕

被験化合物	T/C(%)	判定	被験化合物	T/C(%)	判定
化合物1	35.7	+	化合物A	78.3	-
化合物2	28.8	+	化合物B	88.4	-

【0062】

上記試験結果から、ベンズイミダゾール環の4位にメトキシ基を有する本発明の化合物は有効(+)であり、ベンズイミダゾール環の4位に水酸基を有する比較化合物A及びBは無効(-)であった。

【0063】

実験1と実験2の結果より明らかなように、本発明の化合物は著しい薬物動態の改善を

示し、その改善の結果、in vivo抗腫瘍試験にて優れた抗腫瘍効果を示すに至った。このことは、下記表3のin vitro抗腫瘍試験（WiDrヒト結腸癌細胞に対する50%増殖阻害濃度GI<sub>50</sub>( $\mu$ M)での比較試験)の結果からも裏付けられるものであり、in vitro抗腫瘍試験においては、本発明の化合物に比べ化合物A及びBの方が優れた効果を示しているにも係らず、前述のin vivo抗腫瘍試験においては本発明の化合物の方が強い抗腫瘍効果を示した。

#### 【0064】

〔表3〕

被験化合物	GI <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	被験化合物	GI <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
化合物1	0.45	化合物A	0.15
化合物2	0.14	化合物B	0.09

#### 【0065】

又、本発明の化合物はヒト結腸癌細胞、ヒト肺癌細胞、ヒト乳癌細胞やヒト前立腺癌細胞等を用いたin vitro試験においても有効であったため、各種ヒト固形癌治療への応用が期待される。

#### 【0066】

次に、本発明の化合物を哺乳類とりわけヒトに適用する場合の投与方法、剤型、投与量について説明する。

#### 【0067】

本発明の化合物は経口又は非経口で投与可能であり、経口投与の剤型としては錠剤、コーティング錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、マイクロカプセル剤、シロップ剤等が、又非経口投与の剤型としては注射剤（用時溶解して用いる注射用凍結乾燥剤を含む）、坐剤等が使用できる。これらの剤型の調製は薬学的に許容される賦形剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、懸濁化剤、乳化剤、防腐剤、安定化剤及び分散剤、例えば乳糖、白糖、でんぷん、デキストリン、結晶セルロース、カオリン、炭酸カルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、蒸留水又は生理食塩水を用いて行われる。

#### 【0068】

投与量は患者の症状、年齢、体重等に応じて異なるが、成人に対する一日量として50～500mgを1回或いは分割して投与することができる。

#### 【発明の効果】

#### 【0069】

本発明の化合物は、著しい薬物動態の改善が図れ、アロマテース阻害作用なしに従来のs-トリアジン誘導体、ピリミジン誘導体と比べて顕著な強い抗腫瘍作用を有し、固形癌の治療に応用できる。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0070】

次に、本発明化合物の実施例を示し更に具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

#### 【0071】

##### 実施例1)

2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,6-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン（化合物1）

(1) DMF(100ml)に2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール9.03g(45.6mmol)を溶解し、60%NaH1.82g(45.6mmol)を加え、30分間攪拌した。その反応溶液を、氷冷下、2,4,6-トリクロロピリミジン15.7g(92.1mmol)をDMF(100ml)に溶解した溶液に加え、氷浴中30分間さらに室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した結晶をろ取し、ヘキサン、エーテルで充分洗浄した後風乾し、2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダ

ゾール-1-イル)-4,6-ジクロロピリミジン12.3g(収率78%)を得た。

【0072】

(2)得られた2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジクロロピリミジン12.3g(35.7mmol)をDMF(150ml)に溶解し、室温にてcis-2,6-ジメチルモルホリン6.63ml(53.7mmol)を加え、さらに炭酸カリウム7.35gを加えた。室温で30分間攪拌した後反応液に水を加え、酢酸エチルで数回抽出し、飽和食塩水で水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をヘキサン、エーテルで充分洗浄した後風乾し4-クロロ-2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-6-(cis-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリミジン14.4g(収率95%)を得た。

【0073】

(3)得られた4-クロロ-2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-6-(cis-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリミジン14.4g(34mmol)にモルホリン275ml(3.15mol)を加え、室温で30分間さらに80℃で30分間攪拌した。反応液に水を加え、反応液に水を加え析出した結晶を口取し、ヘキサン、エーテル、酢酸エチルで充分洗浄した後風乾し、2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,6-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン13.7g(収率86%)を得た。

【0074】

融点：132~134℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.28(6H, d, J=6Hz), 2.6-2.7(2H, m), 3.6-3.9(10H, m), 4.05(3H, s), 4.1-4.2(2H, m), 5.49(1H, s), 6.79(1H, d, J=8Hz), 7.33(1H, t, J=8Hz), 7.42(1H, t, J=54Hz), 7.78(1H, d, J=8Hz)

MS m/z : 474 (M<sup>+</sup>)

【0075】

実施例1)と同様にして、相当する出発原料から下記化合物を製造した。

【0076】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン(化合物2)

融点：166~168℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.30(6H, s), 3.49(2H, s), 3.4-3.9(12H, m), 4.05(3H, s), 5.47(1H, s), 6.79(1H, d, J=8Hz), 7.32(1H, t, J=8Hz), 7.41(1H, t, J=54Hz), 7.78(1H, d, J=8Hz)

MS m/z : 474 (M<sup>+</sup>)

【0077】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,3-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン(化合物3)

融点：176~178℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.20(3H, d, J=5Hz), 1.22(3H, d, J=5Hz), 3.6-3.7(1H, m), 3.6-4.1(13H, m), 4.05(3H, s), 5.47(1H, s), 6.79(1H, d, J=8Hz), 7.32(1H, t, J=8Hz), 7.42(1H, t, J=53Hz), 7.78(1H, d, J=8Hz)

MS m/z : 474 (M<sup>+</sup>)

【0078】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(trans-2,6-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン(化合物4)

融点：101~103℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.28(6H, d, J=6Hz), 3.3-4.2(14H, m), 4.05(3H, s), 5.46(1H, s), 6.79(1H, d, J=8Hz), 7.32(1H, t, J=8Hz), 7.42(1H, t, J=53Hz), 7.78(1H, d, J=8Hz)

MS m/z : 474 (M<sup>+</sup>)

【0079】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノピリミジン(化合物5)



融点：203～205℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.6-3.9 (16H, m), 4.05 (3H, s), 5.50 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=8Hz), 7.32 (1H, t, J=8Hz), 7.43 (1H, t, J=54Hz), 7.78 (1H, d, J=8Hz)

MS m/z : 446 (M<sup>+</sup>)

【0080】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(cis-2,6-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物6)

融点：235～237℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.28 (6H, d, J=6Hz), 3.56 (2H, s), 3.8-4.0 (12H, m), 6.82 (1H, d, J=8Hz), 7.34 (1H, t, J=8Hz), 7.44 (1H, t, J=54Hz), 7.86 (1H, d, J=8Hz)

MS m/z : 475 (M<sup>+</sup>)

【0081】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-メトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2,5,5-テトラメチルモルホリノ)-6-モルホリノ-1,3,5-トリアジン (化合物7)

融点：209～211℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.57 (6H, s), 1.60 (6H, s), 2.6-2.8 (2H, m), 3.6-3.9 (8H, m), 4.05 (3H, s), 4.5-4.6 (2H, m), 6.81 (1H, d, J=8Hz), 7.36 (1H, t, J=8Hz), 7.47 (1H, t, J=54Hz), 7.88 (1H, d, J=8Hz)

MS m/z : 503 (M<sup>+</sup>)

【0082】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-エトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4,6-ジモルホリノピリミジン (化合物8)

融点：188～190℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.56 (3H, t, J=7Hz), 3.6-3.9 (16H, m), 4.32 (2H, q, J=7Hz), 5.51 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=8Hz), 7.27 (1H, t, J=8Hz), 7.42 (1H, t, J=54Hz), 7.76 (1H, d, J=8Hz)

MS m/z : 460 (M<sup>+</sup>)

【0083】

・2-(2-ジフルオロメチル-4-エトキシベンズイミダゾール-1-イル)-4-(2,2-ジメチルモルホリノ)-6-モルホリノピリミジン (化合物9)

融点：114～116℃

NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.56 (3H, t, J=7Hz), 3.49 (2H, s), 3.5-3.9 (12H, m), 4.32 (2H, q, J=7Hz), 5.47 (1H, s), 6.78 (1H, d, J=8Hz), 7.30 (1H, t, J=8Hz), 7.41 (1H, t, J=53Hz), 7.76 (1H, d, J=8Hz)

MS m/z : 488 (M<sup>+</sup>)

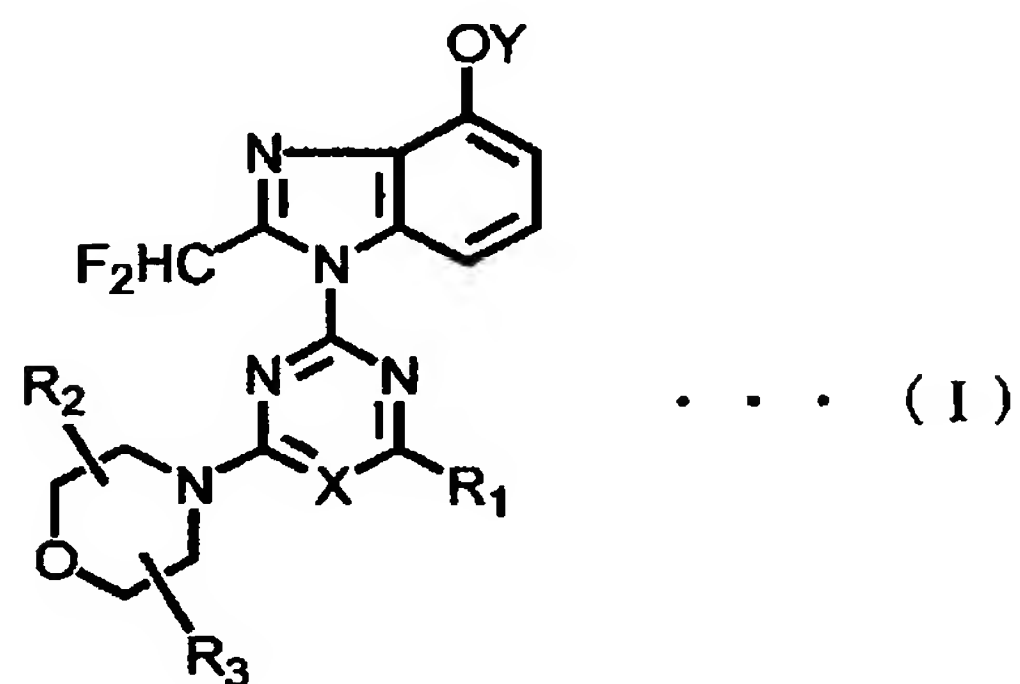
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 ベンズイミダゾール環の4位にC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルコキシ基を有することで、著しい血中動態の改善及び優れた抗腫瘍活を示す一般式（I）の複素環式化合物を提供する。

【解決手段】 一般式（I）

【化1】



【式中、Xは窒素原子又はCH、YはC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、R<sub>1</sub>はモルホリノ基（1～4個のC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキルで置換されていてもよい）、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は水素原子又はC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキルを表す。】で示される複素環式化合物並びにその複素環式化合物を有効成分とする抗腫瘍剤に関する。

【選択図】 なし



出願人履歴

5 9 1 1 6 3 6 9 4

19910702

新規登録

東京都中央区日本橋室町3丁目2番9号

全薬工業株式会社